

**Contribution au traitement
des Pneumopathies aiguës**
par
Les Dérivés Sulfamides

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Marseille

par le **Docteur Jean B. CASANOVA**

né le 9 Février 1912, à BOUGIE (Algérie)

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

*Examineurs de
Thèse*

{
Dr OLMER, Président
Dr MOIROUD
Dr POINSO
Dr PAILLAS

CAVAILLON
IMPRIMERIE MISTRAL

1940



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N^o

Contribution au traitement des Pneumopathies aiguës par Les Dérivés Sulfamides

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Marseille

par le **Docteur Jean B. CASANOVA**

né le 9 Février 1912, à BOUGIE (Algérie)

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

*Examineurs de
Thèse*

{ Dr OLMER, Président
Dr MOIROUD
Dr POINSO
Dr PAILLAS

CAVAILLON
IMPRIMERIE MISTRAL

1940



PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : Lucien CORNIL

Assesseur : A. CHEVALLIER

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires : TIAN, BRUN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{lle} GEORGE

PROFESSEURS :

<i>Anatomie</i>	CORSY
<i>Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale</i>	CORNIL
<i>Bactériologie</i>	ROUSLACROIX
<i>Chimie analytique et hydrologie</i>	RIMATTEI
<i>Chimie médicale</i>	ROCHE
<i>Clinique chirurgicale</i>	FIOLLE
<i>Clinique chirurgicale</i>	BOURDE
<i>Clinique exotique</i>	N...
<i>Clinique des maladies nerveuses</i>	ROGER
<i>Clinique médicale</i>	AUDIBERT
<i>Clinique médicale</i>	OLMER
<i>Clinique médicale</i>	MATTEI
<i>Clinique médicale infantile</i>	GIRAUD
<i>Clinique obstétricale</i>	VAYSSIERE
<i>Clinique ophtalmologique</i>	AUBARET
<i>Clinique Oto-Rhino-Laryngologique</i>	BREMOND
<i>Clinique urologique</i>	CHAUVIN
<i>Histoire naturelle</i>	GABRIEL
<i>Histologie</i>	ROMIEU
<i>Hygiène générale et coloniale</i>	VIOLLE
<i>Médecine légale</i>	MOSINGER
<i>Parasitologie</i>	JOYEUX
<i>Pathologie interne</i>	MONGES
<i>Pharmacodynamie et Matière médicale</i>	F. MERCIER
<i>Pharmacie</i>	VIGNOLI
<i>Physiologie</i>	COTTE
<i>Physique</i>	CHEVALLIER
<i>Thérapeutique</i>	GAUJOUX
<i>Stomatologie (Professeur sans chaire)</i>	BELTRAMI
<i>Physiologie (Professeur sans chaire)</i>	MALMEJAC

CHARGÉ DE COURS :

Clinique dermatologique VIGNE

AGREGES EN EXERCICE :

MM. JAYLE	MM. SALMON
MOIROUD	ARNOUX
CARCASSONNE	DELPHANT
BERTHIER	PAILLAS
POINSO	IMBERT
DUBOULOZ	AUDIER
SAUTET	CHAUSSEON
BALANSARD	DOR
BRAHIC	RECORDIER
FIGARELLA	

AGREGES LIBRES

M. PIERI	M. QUINTARET
----------	--------------

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGREGE :

<i>Chimie médicale</i>	DERRIEN
------------------------------	---------

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

<i>Anatomie descriptive et topographique</i>	SALMON
<i>Chimie minérale</i>	ARNOUX
<i>Médecine du travail</i>	PERIOT
<i>Médecine opératoire</i>	DOR
<i>Microbiologie</i>	QUINTARET
<i>Obstétrique</i>	CHOSSEON
<i>Pharmacodynamie aux Pharmaciens</i>	DELPHAUT
<i>Psychiatrie</i>	ALLIEZ
<i>Toxicologie</i>	GUILLOT

A ma mère et à mon père

Je leur dois tout et bien plus encore.
Qu'ils trouvent ici un faible témoignage de
l'immense amour que j'ai pour eux, qui me
sont plus que l'air et la lumière.

A mes frères : André et Mario

Ils sont d'autres moi-même.

A ma tante : Mademoiselle Joséphine Borelli

dont toute la vie n'a été qu'un long dévouement.

A mes parents

A Monsieur le Docteur Olmer

Professeur à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous a fait, en acceptant de présider cette thèse.

Nous garderons de lui le souvenir du Maître, qui nous a formé, pour la carrière médicale.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur P. Moiroud

Professeur Agrégé, Chirurgien des Hôpitaux

Dont on voudrait demeurer l'élève toute la vie.

A Monsieur le Docteur R. Poinso

Professeur agrégé, Médecin des Hôpitaux

Dont l'enseignement nous fut toujours un délassement de l'esprit et qui ne cessa de nous témoigner la plus bienveillante attention.

A Monsieur le Docteur Jean Paillas

Professeur agrégé

Que nous avons pu approcher de près pendant nos études médicales et qui nous a toujours prodigué ses conseils amicaux.

A Monsieur le Docteur Jean Olmer

Médecin des Hôpitaux

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse;
avec l'expression de notre souvenir reconnaissant

A Mademoiselle Nadine Kitaeff

pour qui j'ai une affection paternelle.

A Yvonne Charmasson

Elle m'est très chère et je lui dois plus qu'à
tous, pour cette thèse.

A Madame Vaurès

qui a été pour moi une autre mère.

A Madame L. Charmasson -

qui m'a accueilli dans sa maison avec sa grâce
et sa bonté naturelles.

A Monsieur le Docteur L. Charmasson

que je ne saurais assez remercier pour la colla-
boration précieuse, qu'il m'a apportée, dans
l'élaboration de cette thèse.

A mes Camarades du 23^e B. C. A.

En souvenir des bons et mauvais moments
passés ensemble.

A mes Amis

Je dédie cette thèse.

AVANT - PROPOS

Considérations Générales sur les dérivés sulfamides

Depuis quatre à cinq ans, la chimiothérapie antibactérienne a pris un développement très important, grâce à la préparation synthétique de certains dérivés organiques du Soufre. Ces dérivés possèdent des propriétés thérapeutiques telles, que, depuis l'avènement de l'ère pastorienne, la lutte contre les maladies infectieuses, au moyen de l'arme chimique, n'avait jamais connu tant de succès.

Cependant, depuis un demi-siècle, Chimistes, Bactériologistes et Cliniciens poursuivent cette lutte, avec persévérance et malgré des échecs constants. Il est vrai que les beaux résultats obtenus dans le traitement chimiothérapique des maladies parasitaires ont été pour eux une preuve encourageante de la possibilité d'action des médicaments chimiques ; et c'est en partant de certains remèdes anti-parasitaires, que la chimie est arrivée à la série actuelle des Sulfamides.

Les dérivés organiques du Soufre, intéressant ce court travail, sont des Sulfamides ou des Sulfones et dérivent du Mercaptan, c'est-à-dire du Phénol, où l'oxygène a été remplacé par le Soufre. Parmi le nombre, impressionnant déjà, de substances préparées en partant du Mercaptan, deux séries seulement ont été retenues, expérimentées, utilisées : celle des *Sulfones*, dont le type est le Diacétyl-diamino-diphénylsulfone ou *Rodilone* ; celle du Para-amino-phénylsulfamide, qui comporte plusieurs dérivés.

Ces dérivés ont été obtenus d'abord par blocage de la fonction aminée aromatique ; parmi eux figurent les colorants azoïques, tels que les produits

commercialisés sous le nom de Prontosil et de Rubiazol. Mais l'expérience a montré que le chef de file de la série possédait le maximum d'efficacité thérapeutique et le maximum de polyvalence, quant à l'action bactéricide.

C'est alors que l'on a préparé de nouveaux dérivés, en faisant porter la substitution sur l'amine de la sulfamide ; on a pu ainsi diminuer la toxicité, augmenter l'action bactéricide, tout en respectant la polyvalence.

Le type de ces derniers corps chimiques est le 693 M et B : [(para-amino-phényl-sulfamido) pyridine] commercialisé sous le nom de Dagénan.

La nomenclature et la constitution des Sulfamides ayant été brièvement évoquées, il faut rappeler que l'action bactéricide et l'action toxique en ont été étudiées parallèlement, par la méthode expérimentale. Le streptocoque et les infections streptococciques sont à la base de cette étude. Toutefois, l'action des Sulfamides s'est montrée nette et caractéristique vis-à-vis de nombreux germes, en particulier du pneumocoque du méningocoque, du staphylocoque, du colibacille. Quant à l'action spécifique sur le gonocoque, elle a été mise en lumière par le traitement direct de la blennorrhagie humaine.

Malgré qu'elle soit encore controversée, l'action thérapeutique des sulfamides paraît comporter :

1°) Une action directe sur les germes, dont elles diminuent la vitalité, qu'elles rendent plus aisément phagocytées ;

2°) Une action neutralisante sur les exo-toxines.

Tandis que l'action adjuvante sur l'organisme humain, en particulier sur les leucocytes, paraît hypothétique.

L'histoire, toute récente, mais pourtant si longue, des Sulfamides, ne peut être ébauchée, sans qu'il soit signalé les incidents et accidents, auxquels la médication, dont l'avenir paraît si brillant, peut donner naissance.

La thérapeutique chimique est toujours susceptible de provoquer des phénomènes d'intolérance et d'intoxication et l'on doit considérer la nature du produit — car tous les remèdes sont différents — ; la dose utilisée — qui doit varier sans cesse — ; l'état antérieur du malade — dont dépendent le choix du remède et le choix de la dose. Les Sulfamidés doivent être prescrits à la dose moyenne de quatre

grammes par jour ; l'emploi en est souvent contre-indiqué par les lésions rénales, hépatiques, sanguines ; les asthmatiques, les urticariens, les dysglandulaires et les malades non alités sont plus susceptibles de présenter de l'intolérance.

Il est recommandé de ne pas employer en même temps que les Sulfamides, les sulfates alcalins, les sels d'or, les préparations arsenicales.

Il faut enfin songer à l'idiosyncrasie.

On observe des incidents immédiats et précoces constituant, en général, des manifestations d'intolérance ou de biotropisme ; et des accidents tardifs, signature d'une véritable intoxication.

Les incidents immédiats commandent la prudence, mais non l'interruption du traitement. Ils consistent en :

Œdème de la face, avec érythème

Diarrhée

Céphalée

Malaise, avec asthénie

Somnolence, prostration

Vertiges, étourdissements

Amaigrissement brusque

Anorexie, nausées, vomissements

Rétention d'urine, albuminurie

Irritation des muqueuses des voies urinaires

Sensation d'ébriété

Accidents anaphylactoides : fièvre, prurit, hypotension, dyspnée, éternuements, larmolement, gonflement des paupières, des lèvres, du scrotum, urticaire.

Les incidents précoces commencent au cours de la deuxième semaine et comprennent :

1) *La Cyanose*, n'obligeant à interrompre le traitement, que si elle est consécutive à la présence dans le sang de méthémoglobine ou de Sulfhémoglobine.

2) *Les éruptions cutanées* — (photosensibilisation ou érythème du neuvième jour), imposant l'interruption de la médication.

3) *Les réactions thermiques*, ne constituant pas une contre indication absolue à la continuation du traitement.

4) *Les troubles digestifs*, permettant la persistance du médicament.

5) *L'Ictère*, contre indication nette, qui exige l'arrêt immédiat de la prescription.

6) *Les symptômes d'Irritation Rénale et l'Acidose*,

auquel cas il faut arrêter la médication, dès que le sang contient vingt milligrammes de sulfanilamide pour cent centi cubes.

Les accidents tardifs imposent la cessation de la médication et l'institution d'un traitement approprié.

Contre la *Sulphémoglobinémie*, on utilisera l'oxygène et la transfusion sanguine ;

Contre la *Méthémoglobinémie*, l'oxygène et le bleu de méthylène sont indiqués ;

Contre l'*agranulocytose*, on prescrira la transfusion sanguine, les extraits de foie.

L'anémie, l'intoxication nerveuse, hépatique, rénale ; la toxicodermie, seront combattues par des méthodes spéciales.

Il est possible d'éviter les incidents et les accidents signalés, en surveillant étroitement les malades, en dépistant rapidement le moindre symptôme d'intolérance, en fragmentant la dose quotidienne de quatre grammes et ne continuant pas plus de quinze jours l'administration des Sulfamidés. De plus, la dose quotidienne de quatre grammes ne doit être franchie qu'avec prudence, toute médication surajoutée doit être proscrite, le régime alimentaire surveillé et les règles d'hygiène générale respectées.

INTRODUCTION

Dans l'état actuel de l'expérimentation et de l'utilisation thérapeutique, c'est le traitement des affections aiguës, qui a consacré l'efficacité des Sulfamides.

L'étude à laquelle contribue ce travail, est limitée doublement :

1°) du point de vue chimique, à deux dérivés soufrés = le 1162 F et le 693 M et B.

2°) du point de vue clinique, aux pneumopathies aiguës.

I) *Le 1162 F*

Le 1162 F ou para-amino-phényl-sulfamide est spécialisé sous divers noms : Septoplax, Lysococcine, Prontosil Album, etc...

C'est le chef de file de la série, il présente une action maxima, une polyvalence étendue et une toxicité relativement faible.

II) *Le 693 M et B*

Le 693 M et B, de fraîche date, correspond au [(paramino-phényl-sulfamido) — pyridine]. On le trouve dans le commerce sous le nom de Dagénan. Egal au précédent, par son action et sa polyvalence, il est encore moins toxique et conserve la même efficacité, à doses moindres.

III) *Pneumopathies aiguës*

Nous comprendrons, sous cette appellation, les affections pulmonaires ou broncho-pulmonaires de nature infectieuse et susceptibles d'évoluer en deux septennaires.

Quoique nous ayons particulièrement en vue de rapporter l'action des Sulfamides sur le pneumocoque.

nous ne négligerons pas les observations de malades, pour lesquels l'examen bactériologique n'a pu être pratiqué.

En effet, que l'affection traitée soit l'œuvre du pneumocoque isolé, ou associé à une flore microbienne importante, le fait que nous tenons à mettre en évidence reste l'évolution rapide vers la guérison, c'est-à-dire l'activité de la thérapeutique à base de Sulfamides. C'est pourquoi nous avons rappelé brièvement les propriétés essentielles des deux remèdes envisagés et, au premier plan, leur polyvalence. C'est pourquoi nous allons aussi rappeler les résultats obtenus par la méthode expérimentale et au cours des applications cliniques.

Enfin, nous comprendrons également sous le terme « pneumopathies aiguës » les affections des divers organes et les septicémies généralisées, *consécutives à l'activité du pneumocoque*, quel que soit le type, quel que soit le groupe, dans lesquels on ait pu le ranger.

CHAPITRE I

Le 1162 F,

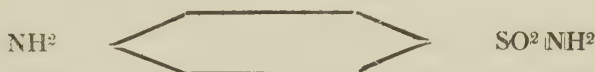
(Paraminophénylsulfamide)

A) PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

C'est une poudre blanche, neutre, inodore, légèrement amère, très peu soluble dans l'eau, faiblement émulsionnable dans l'huile.

B) STRUCTURE CHIMIQUE

Il est représenté par un noyau benzénique, où un atome d'hydrogène est remplacé par une fonction sulfamidée ($\text{SO}^2 \text{NH}^2$), un deuxième atome d'hydrogène (en position para par rapport au premier) étant remplacé par une fonction amide (NH^2)



Ce sont les deux substitutions en position para, qui confèrent au benzène l'action antimicrobienne, caractéristique du 1162 F.

Cette action est conservée, mais non accrue, quand on opère certaines substitutions nouvelles sur NH^2 ou sur $\text{SO}^2 \text{NH}^2$ (dérivés azoïques ou blancs).

C) PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

1. — *Expérimentation sur l'animal sain*

Chez un chien qui reçoit par voie buccale dix centigrammes par kilo de 1162 F, on trouve =

a) dans le sang :

Une heure après = quatre milligrammes.

Vers la deuxième heure = dix à onze milligrammes.

A partir de la troisième heure, la courbe diminue progressivement, et au bout de 24 heures, la totalité du produit est éliminée.

b) Dans le liquide céphalo-rachidien :

La diffusion est parallèle, mais un peu plus lente ; le produit disparaît au bout de 24 heures.

L'élimination du 1162 F se fait presque complètement par les reins ; on le retrouve dans les urines, sous forme libre ou conjuguée ; Dans ce dernier cas, la forme acétylée prédomine.

La tolérance des animaux de laboratoire est relativement élevée ; la souris blanche supporte facilement une dose de Paraminophenylsulfamide trente fois supérieure à la dose thérapeutique.

Si l'on augmente progressivement les doses ingérées, l'animal succombe, après avoir présenté des phénomènes athétosiques.

Il résulte de cette expérimentation que le Paraminophenylsulfamide possède une toxicité réduite, un pouvoir de diffusion très important et qu'il est rapidement éliminé de l'organisme.

II. — *Expérimentation sur l'animal infecté*

La protection conférée à l'animal par le Paraminophenylsulfamide est en rapport direct avec la dose administrée ; on peut exprimer ce fait en disant que l'état réfractaire créé chez l'animal est en rapport direct avec la concentration du sulfamide dans le sang.

Et l'expérience prouve que cet état réfractaire disparaît dès que le produit est éliminé = l'animal, à ce moment, redevient aussi sensible à l'infection qu'un sujet neuf.

De même, un animal guéri par la chimiothérapie est aussi sensible qu'un témoin vis-à-vis d'une nouvelle infection.

In vitro, le pouvoir microbicide du sang de l'animal traité par le sulfamide est directement proportionnel à la concentration du produit et disparaît, dès que le produit est éliminé.

Rosenthal a montré qu'une injection de seize milligrammes de Paraminophenylsulfamide en émulsion huileuse protège la souris contre dix à cent doses mortelles de pneumocoques I, II, III, à condition de répéter cette injection deux fois par jour, pendant cinq à huit jours.

Le même auteur a également mis en lumière l'action « in vitro » du Paraminophenylsulfamide sur le pneumocoque.

L'action anti-microbienne directe du Paraminophenylsulfamide est donc démontrée :

1°) par l'état réfractaire créé par l'administration de ce produit à l'animal expérimentalement infecté ;

2°) par le pouvoir microbicide « in vitro » du sang de l'animal (ou de l'homme) traité par le sulfamide et le parallélisme entre ce pouvoir microbicide et la concentration du sang en produit sulfamide (dosable par des méthodes chimiques) ;

3°) par la disparition de l'état réfractaire après élimination complète du remède.

De plus, cette action est mise en évidence par le fait suivant :

La splénectomie, ni le blocage du système réticulo-endothélial, ni l'avitaminose A, n'empêchent l'action protectrice du sulfamide.

Il semble que le pouvoir stérilisant du Paraminophenylsulfamide, plaçant l'organisme à l'abri de l'agression brutale et massive du microbe, lui permette d'utiliser ses moyens naturels de défense. C'est pourquoi un certain degré d'immunité acquise ou l'immunité temporaire conférée par la sérothérapie favorisent l'action curative du sulfamide ; l'association de la chimiothérapie et de la sérothérapie correspond à l'emploi simultané de deux armes différentes, agissant séparément et de façon diverse, la première directement sur le germe, qu'elle anéantit ; la seconde, sur les appareils de défense, qu'elle renforce ou qu'elle remplace.

III. — Applications Cliniques

En ce qui concerne les pneumococcies et les pneumopathies aiguës, le Paraminophenylsulfamide utilisé

par Heintzelmann, Hadley et Mellon, dans le traitement de la pneumonie à pneumocoque type III, a permis d'obtenir un pourcentage de guérisons de 76 pour cent, alors que chez les malades, observés par les mêmes auteurs, mais non traités par le sulfanilamide, ce pourcentage n'a pas dépassé 26 pour cent.

Ces résultats sont corroborés par de très nombreuses observations, recueillies principalement par les auteurs anglo-saxons, au cours des années 1938 et 1939, et concernant la broncho-pneumonie du nourrisson, la pneumonie de l'adulte, la méningite à pneumocoques.

Nous négligeons volontairement de rapporter ces observations, car nous pensons plus utile de nous étendre sur les applications cliniques du [a (paraminophenylsulfamido) pyridine], ce produit apparaissant comme le véritable spécifique de la médication anti-pneumococcique.

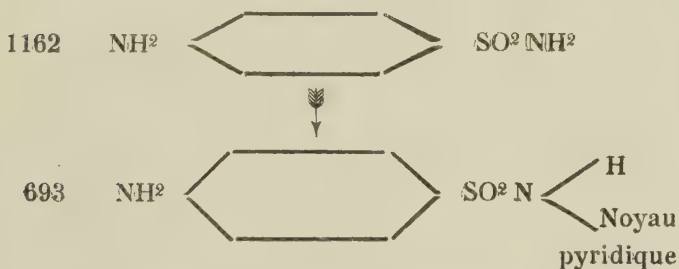
CHAPITRE II

Le 693 M et B

[*a* (paraminophenylsulfamido) Pyridine]

A. — PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Ce corps dérive du précédent par substitution d'un noyau pyridique à l'hydrogène de la fonction amine non aromatique.



Il se différencie du Paraminophenylsulfamide par une plus grande solubilité dans l'eau ; cette solubilité est accrue considérablement par le passage de la sulfamide à l'état de sel sodique (Soludagénan : solution à 33 pour cent) ce qui facilite l'emploi du produit par voie parentérale.

B. — PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

1) *Etudes de Laboratoire*

De nombreux travaux de laboratoire, en particulier ceux de Fleming, Whitby, Wien, etc... ont établi l'action anti-microbienne du 693 M et B à *doses relativement réduites et la faible toxicité* du remède.

L'étude de la toxicité a été conduite parallèlement à celle de la toxicité du Paraminophenylsulfamide,

soit sous forme d'intoxication aiguë, soit par intoxication progressive.

Dans le premier cas, on recherche la dose produisant la mort de 50 pour cent des animaux en expérience. Cette dose léthale est de 16 mmgr par gramme (souris - rat) avec le [a (Paraminophenylsulfamido) pyridine], de 4 mmgr avec le Paraminophenylsulfamide.

De plus, les troubles apparaissent une heure après l'administration du Paraminophenylsulfamide, douze heures seulement après l'administration du [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine].

Dans le deuxième cas, les doses quotidiennes répétées pendant quinze jours (Ommgr 5 par gramme de rat) n'apportent aucune modification, quel que soit le produit employé.

La dose de 1 mmgr par gramme ne détermine aucun trouble de la croissance des jeunes rats, avec le [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] ; des troubles se produisent, au contraire, avec des doses quotidiennes de 1 mmgr de Paraminophenylsulfamide et de 4 mmgr de [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine].

De même, la dose quotidienne de 1 mmgr de Paraminophenylsulfamide continuée pendant quinze jours, produit une augmentation de l'excrétion urinaire de la porphyrine et une diminution du nombre des globules rouges et du dépôt d'hemosidérine dans la rate, alors que le [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine], donné à des doses 4 fois supérieures, ne produit pas de tels effets.

L'activité du [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] contre le pneumocoque a été mise en lumière par Whitby, à l'aide de souris inoculées par voie intrapéritonéale : l'administration de doses successives de 30 à 40 mmgr. protège complètement la souris, ayant reçu 10.000 fois la dose léthale de pneumocoques types I, VII et VIII ; la protection obtenue contre les types II, III et V est considérable, quoiqu'incomplète. Toutes les expériences prouvent que le Paraminophenylsulfamide confère, à doses égales, une protection nettement moins importante.

Enfin, l'étude expérimentale du [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] révèle *un fait capital*, que l'on n'a pu vérifier jusqu'à présent, avec les autres dérivés sulfamidés :

42 souris, inoculées avec le pneumocoque type I, demeurent vivantes 14 jours après l'inoculation ; 30 d'entre elles ont reçu une deuxième inoculation après une semaine, *non suivie de la reprise du traitement*, et se sont montrées insensibles à cette nouvelle dose de pneumocoques, égale cependant à 10.000 fois la dose mortelle.

Il est difficile d'interpréter un pareil résultat sans tenir compte d'une action directe du [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] sur les défenses de l'organisme.

Le Professeur Fleming a essayé d'élucider cette action ; après avoir montré :

1°) Que le pouvoir bactéricide du sang disparaissait, lorsqu'on privait celui-ci des leucocytes ;

2°) Que la concentration du [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] dans le sang des animaux en expérience était de l'ordre de 1/30.000 à 1/40.000 ;

3°) Qu'à de telles concentrations le [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] n'avait pas d'effet nocif sur les leucocytes.

Il a constaté que le [a (Paraminaphenylsulfamido) Pyridine] retardait le développement des pneumocoques et exaltait le pouvoir bactéricide des leucocytes.

Il s'agirait donc d'une action antibactérienne du mélange

[a (Paraminaphenylsulfamido) Pyridine] + leucocytes
action qui se trouve considérablement accrue dans le mélange

[a (Paraminaphenylsulfamido) Pyridine] + leucocytes
+ sérum immun.

Nous avons résumé, au chapitre précédent, l'action du Paraminophenylsulfamide, en la limitant dans un rôle bactéricide ; l'étude pharmacodynamique du [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] a permis de mieux saisir le processus de protection en le décomposant en une action bactériostatique et une action renforcée des défenses de l'organisme.

2) Applications cliniques

I

H. Beumer, dans une revue générale sur le traitement des pneumonies de l'enfance, déclare que le [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] représente un spécifique certain de l'infection pneumococcique.

II

Observation de I. M. Christie, concernant un malade, qui présentait depuis plusieurs mois des symptômes d'épuisement myocardique.

« Le 10 juin, apparition d'une pleurésie aiguë à la base du poumon droit, température 38°9 ; Le 12 juin, hépatisation du lobe inférieur du poumon droit et bronchite aiguë gauche, avec cyanose grave ; présence de streptocoques et de pneumocoques type II dans l'expectoration.

« Le 14 juin, administration de sept grammes de [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] dans les 24 heures, puis cessation du médicament, qui provoquait des vomissements. *Chute de température et amélioration générale.*

« Mais la température remonte ; l'administration du [a (Paraminophenylsulfamide) Pyridine] est reprise le 17 juin, à raison de un gramme toutes les quatre heures. Avec seize grammes du médicament, on obtient une amélioration, qui permet de cesser le traitement.

« Pendant une semaine, le malade reste dans un état de légère intoxication ; convalescence normale, guérison complète ».

L'auteur souligne :

- 1°) les antécédants peu favorable du malade ;
- 2°) l'extrême gravité de son état ;
- 3°) l'amélioration rapide apportée par le [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine].
- 4°) la tendance à la rechute, dès la cessation du médicament ;
- 5°) le fait que les crachats cessèrent d'être purulents après l'emploi du [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine].

III

Observation de M. Telling et W. A. Oliver.

« Il s'agit d'une malade âgée de 65 ans, entrée à l'hôpital, pour être opérée d'un prolapsus ; paraissant, de par ailleurs, en bonne santé. Brusquement, le 8 Mai, elle se plaint d'un point de côté très violent, la température monte à 39°5.

« Le 10 mai, on trouve une déviation du cœur et du médiastin vers la gauche, faisant penser à un col-

lapsus étendu du poumon gauche. Ceci est confirmé par la radiographie.

« Dans l'expectoration, on trouve du pneumocoque type III. Il n'y a pas de cyanose. L'état général est relativement bon. Une bronchoscopie montre que le collapsus est dû à un œdème intense des bronches principales gauches, obstruant complètement la lumière.

« Le 11 mai, l'état de la malade est très mauvais ; la cyanose est apparue et persiste, malgré l'oxygène. On donne alors le [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] : première dose le 11 mai au soir : un gramme.

« 12 mai : cyanose intense, délire, 39°7; atteinte du lobe supérieur droit ; on donne un gramme de [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] toutes les quatre heures.

« 13 mai : cyanose intense (ni méthémoglobine, ni sulhémoglobine dans le sang) ; l'atteinte du lobe supérieur droit s'étend ; les signes locaux sont, par contre, améliorés à gauche ;

« 14 mai : aggravation, la base gauche est atteinte, diarrhée ; on donne un gramme de [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] toutes les huit heures ; strychnine.

« 16 mai : résolution en lysis ; amélioration de l'état général ; éclaircissement des parties supérieures des poumons le lobe inférieur gauche reste hépatisé ; on diminue les doses de [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] ; l'amélioration se poursuit rapidement ».

Les auteurs rapportent deux autres cas, l'un de broncho-pneumonie chez un sujet de 60 ans, l'autre de pneumonie lobaire chez un diabétique, terminés rapidement par la guérison. Ils font remarquer la gravité habituelle des pneumonies à type III, gravité qui croît avec l'âge des malades.

IV

Observations de G. M. Evans et W. F. Gaisford :

A la suite des travaux expérimentaux de Whitby les auteurs ont traité plus de 200 cas de pneumonie franche lobaire aiguë, au Dumley Road Hospital, à Birmingham. A peu près la moitié des cas furent traités par le [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] ;

les autres, hospitalisés dans des services voisins, servaient de témoins et recevaient le traitement non spécifique classique.

L'âge des sujets traités et témoins s'étendait de 8 à 68 ans ; lorsque l'expectoration permit l'identification du pneumocoque, on trouva : type 1, 28 fois ; type II, 8 fois ; type III, 3 fois ; groupe IV, 5 fois.

Chez les sujets non traités par le [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine], la mortalité fut de 27 pourcent, chez les sujets traités, elle ne fut que de 8 pour cent.

Les auteurs remarquèrent l'action du [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] : 1°) sur la température ; 2°) sur les globules blancs ; 3°) sur les complications.

Le jour de la défervescence arrive plus tôt chez les malades traités par le [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine]. En ce qui concerne les leucocytes, aucune différence sensible n'existe entre les deux séries de malades. La série traitée se montre plus riche en complication : 2 cas de collapsus pulmonaire et 6 cas d'empyème.

Les mêmes auteurs ont traité 40 cas de bronchopneumonie chez des enfants âgés de moins de cinq ans et ont obtenu 38 guérisons.

V

Observation de O. C. Reid et Dyke.

Une enfant de 7 ans est hospitalisée le 13-7-38 avec délire, strabisme et raideur de la nuque, signe de Kernig fortement positif, température 39°4, pouls 142, respiration 42. La ponction lombaire donne un liquide trouble et verdâtre, montrant des cellules de pus et de rares pneumocoques, de la globuline fortement en excès, 0,48 pour cent d'albumine, 0,54 pour cent de chlorure.

Le lendemain, la culture de pneumocoques est positive. Le 14 juillet on institue le traitement par le [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine] avec une dose initiale de 1 gramme, suivie de doses de 0 gr 50, répétées toutes les quatre heures. Douze heures après le début du traitement, les chiffres du pouls, de la température et de la respiration avaient diminué. Le 15 juillet, l'état restait grave : délire, herpès labial.

Le 16, début de cyanose ; administration de 0 gr. 50 de produit toutes les 6 heures. Le 17, liquide CR presque clair, sans pneumocoques. Arrêt du traitement le 24 juillet. Guérison complète quelques jours plus tard.

Les auteurs rappellent qu'avant l'introduction des sulfamides dans le traitement de la méningite à pneumocoques, la mortalité était de 100 pour cent.

VI

Observation de S. C. Dyke.

Un malade âgé de 61 ans entre à l'hôpital 7 semaines après une pneumonie lobaire aiguë, avec épanchement purulent du côté droit le onzième jour (épanchement drainé).

Il présente à son entrée une septiciémie à pneumocoques (type indéterminé).

En 9 jours il reçoit 24 grammes de [a (Paraminophenylsulfamido) (Pyridine)].

La température commence à décroître dès le 2^e jour et le malade évolue rapidement vers la guérison.

VII

Observation de K. Robertson (Winchester).

Un enfant de 14 ans est admis à l'hôpital le 21 août 1938, malade depuis deux jours : céphalée, vomissements, fièvre, strabisme ; LCR hypertendu, purulent, contenant du pneumocoque.

Injection intrarachidienne de 40.000 unités de sérum et 20 de Soluseptazine ; on répète la Soluseptazine 6 heures plus tard.

Le lendemain, on commence l'administration du [a (Paraminophenylsulfamido) (Pyridine)] .

Premier jour : 2 grammes ;

Deuxième jour : 1 gramme 50.

Troisième jour : 1 gramme ;

Jours suivants : 0 gramme 50.

24 heures après la première dose, la température redevient normale, 48 heures après la première dose, l'enfant n'a plus de céphalée, s'alimente et peut lire, malgré un léger strabisme persistant.

De plus le LCR devient stérile dès le 23 août. La guérison, obtenue en quelques jours, se maintient un mois après.

VIII

Observation de A. Cummingham.

Une femme de 47 ans présente une méningite pneumococcique (type I). Le traitement commencé avec le Paraminophenylsulfamide, sans résultat probant, est poursuivi, dès le lendemain, avec le [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine].

L'amélioration, de suite amorcée, se poursuit régulièrement et conduit à la guérison en 8 jours.

IX

Observation de R. Benda.

L'auteur, cliniquement, a appliqué la thérapeutique sulfamidée à sept pneumopathies, dont cinq d'origine nettement pneumococcique. Il a obtenu des résultats brillants dans les 5 cas où le pneumocoque était en jeu.

Premier et deuxième cas : congestions pulmonaires grippales (résultats excellents).

Troisième cas : pneumonie aiguë de la base droite chez une femme de 74 ans, avec état subcomateux et température à 40°, le troisième jour, la malade reçoit 3 grammes de [a (Paraminophenylsulfamido) Pyridine], guérison complète en 24 heures.

Quatrième cas : abcès du poumon, vomique persistante : en 24 heures, chute de la température à 37°5, disparition de la dyspnée et de l'expectoration.

Cinquième cas : Abcès du poumon, (non amélioré par le Paraminophenylsulfamide) ; action indiscutable du [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] (3 grammes par jour) des points de vue clinique et radiologique ; sur les phénomènes fluxionnaires gravitant autour du foyer abcédé.

CHAPITRE III

Le traitement des Pneumopathies aiguës des Vieillards par les dérivés sulfamidés.

L'âge avancé d'un malade incite à la prudence le praticien, qui veut se rendre utile par un acte thérapeutique, mais que redoute les complications éventuelles, inhérentes à toute médication. Les observations suivantes — que nous devons à l'obligeance du Dr Jean Ohner — montrent à la fois l'efficacité des sulfamides et la grande tolérance d'organismes âgés et souvent profondément altérés.

Il s'agit en effet, de vingt trois malades, du sexe féminin, ayant dépassé 60 ans, dont les pneumopathies aiguës furent traitées exclusivement par le [a (paraminophenylsulfamido) pyridine].

Les doses employées furent moyennes et régressives :

- 3 grammes par jour les 3 premiers jours ;
- 2 grammes par jour les 3 jours suivants ;
- 1 gramme par jour les 3 jours suivants ;

Les cas d'intolérance se réduisirent à quatre, deux immédiates et deux tardives (le 5^e jour) et se manifestèrent par des signes bénins : cyanose, asthénie, vertiges, anorexie, nausées, vomissements, albuminurie transitoire.

RESUME DES OBSERVATIONS

OBS. I. — Madame B, 86 ans.

Température 39°5, matité à la partie moyenne du poumon droit ; vibrations augmentées ; respiration soufflante à ce niveau ; toux ; expectoration ; azotémie à 0,20.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = tem-

pérature à 38°3 le deuxième jour, normale dès le troisième jour. Guérison le quatrième jour.

OBS. II. — Madame G., 70 ans.

Congestion pulmonaire de la base droite ; température 40° ; azotémie 0,45.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = température à 39° le deuxième jour, normale dès le troisième jour. Guérison le cinquième jour.

OBS. III. — Madame de P., 82 ans.

Obscurité de la base droite, température à 39°.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = température à 38 le deuxième jour, normale le troisième jour ; guérison le cinquième jour.

OBS. IV. — Madame F., 83 ans.

Matité, souffle inspiratoire, râles à la base gauche ; toux ; expectoration ; température à 40°.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = Cessation des signes pulmomaïres.

Décès le quinzième jour par escarres et cachexie.

OBS. V. — Madame C., 71 ans.

Matité de la base droite, avec râles sous-crépitaïts après la toux. Azotémie 0,72.

Malgré cette azotémie importante, le [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] est administré. Amélioration dès le deuxième jour. Reprise le septième jour. Guérison le neuvième jour.

OBS. VI. — Madame M., 65 ans.

Tous, expectoration, matité de la base gauche avec foyer de râles.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = amélioration le deuxième jour ; guérison le neuvième jour.

OBS. VII. — Madame P. 60 ans.

Dyspnée, cyanose, toux, expectoration, sueurs, râles humides, bruit de tempête. Azotémie 0,55.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] pendant deux jours, à la dose de 4 comprimés par jour seule-

ment, à cause d'une grande gêne à la déglutition. Décès le deuxième jour.

OBS. VIII. — Madame B., 60 ans.

Toux ; expectoration ; température à 39° 5 ; Matité de la base et de l'aisselle droites, avec râles fins. Azotémie 0,55.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = Guérison le quatrième jour (6 grammes en tout), malgré phénomènes d'intolérance ayant débuté le deuxième jour (nausées, vomissements, albuminurie).

OBS. IX. — Madame C., 64 ans.

Reçoit depuis quelques jours un traitement digitalique pour grosse insuffisance cardiaque, avec albuminurie importante et azotémie à 0,65.

Un foyer de râles fins, avec souffle tubaire, se déclare à la base gauche ; deux jours après, on constate un deuxième foyer à la base droite ; l'albuminurie monte à 5 grammes 80 par litre et des signes fonctionnels intenses s'installent = température à 40°, dyspnée, cyanose, toux, expectoration rouillée, frissons.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = température à 38° 5 le deuxième jour, à 38° les jours suivants ; la base droite se décongestionne, la dyspnée disparaît, l'expectoration se tarit, l'albumine diminue régulièrement.

L'amélioration fonctionnelle et physique est rapide et très importante.

OBS. X. — Madame M., 67 ans.

Congestion pulmonaire droite ; température à 40°, râles, toux, expectoration.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = Guérison le sixième jour.

OBS. XI. — Madame E., 74 ans.

Congestion pulmonaire droite.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] pendant cinq jours, le cinquième jour, phénomènes d'intolérance, mais la guérison est obtenue.

OBS. XII. — Madame L., 79 ans.

Congestion pulmonaire gauche, température à 40°.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = Guérison le quatrième jour.

OBS. XIII. — Madame L., 65 ans.

Congestion pulmonaire droite.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] pendant cinq jours ; le cinquième jour, phénomènes d'intolérance ; malgré quoi la guérison déjà obtenue se maintient.

OBS. XIV. — Madame E., 71 ans.

Congestion pulmonaire droite ; matité et râles à la base.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = Guérison le cinquième jour.

OBS. XV. — Madame M., 67 ans.

Congestion pulmonaire droite ; râles et respiration soufflante à la base.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = Guérison le septième jour.

OBS. XVI. — Madame E.

Congestion pulmonaire droite.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = Guérison le cinquième jour.

OBS. XVII. — Madame C., 67 ans.

Foyer de râles crépitants secs et souffle à la base gauche ; température à 40°.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = intolérance le premier jour, nausées, vomissements, douleurs gastriques, albuminurie (qui cesse avec le remède). La fièvre persiste pendant deux semaines, avec clochers à 39°. Guérison le dix-huitième jour.

OBS. XVIII. — Madame B., 75 ans.

Congestion pulmonaire droite.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = Guérison le sixième jour.

Les escarres et la cachexie emportent la malade le treizième jour.

OBS. XIX. — Madame D., 60 ans.

Bronchite aiguë ; râles humides ronflants et sibilants, toux expectoration.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = Chute de la température le deuxième jour, complète le troisième jour. Guérison le dixième jour.

OBS. XX. — Madame T., 79 ans.

Matité et foyer de râles humides à la base droite ; température à 39°, azotémie 0,45.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = Décès le septième jour, avec escarres.

OBS. XXI. — Madame R., 65 ans.

Toux, expectoration, matité des bases, râles sous-crépitants à droite, obscurité respiratoire avec râles à gauche, température à 39°.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = température à 38° le deuxième jour ; Guérison le sixième jour.

OBS. XXII. — Madame R., 90 ans.

Congestion du lobe moyen droit, température à 39° ; azotémie 1,35 ; traces d'albumine ; mauvais état général.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = amélioration le deuxième jour, guérison le cinquième jour. Azotémie et albuminurie inchangées.

OBS. XXIII. — Madame B., 73 ans.

En décembre, congestion pulmonaire de la base droite.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = Guérison le neuvième jour.

En février, congestion pulmonaire gauche.

[a (paraminophenylsulfamido) pyridine] = Guérison le troisième jour.

Les observations précédentes mettent en évidence l'action manifeste du [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] sur les pneumopathies aiguës, sans distinction de germes, puisque l'examen bactériologique n'a été pratiqué chez aucune des 23 malades.

Quatre malades seulement sont décédées, dont trois

après disparition complète des signes physiques et généraux, d'origine pulmonaire et une par insuffisance de traitement (4 gr. de [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] ont été absorbés, en tout).

Il est remarquable que l'âge avancé de ces malades, ni les contre-indications classiques de la médication : insuffisance cardiaque, albuminurie, azotémie élevée, n'aient empêché l'action curative du [a (paraminophenylsulfamido) pyridine].

Dans certains cas, où la cessation prématurée du traitement a été obligatoire, l'amélioration ou la guérison se sont maintenues, contrairement aux faits observés avec les autres dérivés sulfamidés. Il semble donc que le [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] confère une certaine immunité, même lorsqu'il a disparu de l'organisme.

Enfin, le processus de guérison s'établit toujours dans le même ordre : les signes généraux, la fièvre sont les premiers influencés ; les signes fonctionnels s'améliorent ensuite rapidement, puisque le point de côté, la dyspnée, la cynose, la toux, l'expectoration s'amendent dès le deuxième jour ; quant aux signes physiques, ils ne disparaissent qu'en dernier lieu.

CHAPITRE IV

Le traitement des Pneumopathies aiguës de l'Enfant par les Sulfamides.

Nous sommes heureux de pouvoir rapporter un certain nombre d'observations, — que nous devons à l'obligeance du Professeur Paul Giraud, — ayant trait aux pneumopathies aiguës de l'enfant. Les doses de sulfamide utilisées varient de 1 gr. 50 à 0 gr. 50 par jour et sont administrées pendant 4 à 6 jours.

La parfaite tolérance de l'enfant, la rapidité d'action du remède, même dans les cas où le traitement classique est tenu en échec, sont les principales caractéristiques de cette thérapeutique.

Il faut signaler encore l'évolution vers la guérison en trois temps : disparition des signes généraux le premier et le deuxième jour, disparition des signes fonctionnels à partir du deuxième ou troisième jour, enfin disparition, en dernier lieu, des signes physiques

OBSERVATION I

C. J., 6 ans. — Peunomie de la base gauche.

Début brusque le 8 mai 1939, par hyperthermie.

Entre à l'hôpital le 13.

Température 40°; prostration ; dyspnée ; toux brève et sèche ; léger Kernig ; cœur rapide ; assourdissement des bruits ; tendance au rythme fœtal.

Matité importante de l'hémithorax gauche, remontant au scapulum ; Respiration soufflante ; retentissement de la toux ; bouffées de râles très fins.

Radio : obscurité diffuse de la base gauche, dont l'origine paraît être parenchymateuse.

A droite, râles de type bronchique à la base.

Urines normales ; Cuti-réaction négative.

Traitement : 1°) transfusion sanguine les 14, 15 et 16 ; 2°) [a (paraminophenylsulfamido) pyridine], 3 comprimés le 15 et le 16 ; 2 comprimés le 17 et le 18.

Résultats : Le 16, température 37°.

Le 17, bon état général ; diminution des signes pulmonaires ; persistance des râles fins.

Le 19, encore quelques râles.

Guérison complète le 28.

OBSERVATION II

E. J., 14 mois. — Pneumonie droite. Puis broncho-pneumonie gauche; au cours d'une coqueluche.

Début le 11 Mai 1939 : température 40°, frissons, toux, dyspnée, vomissements (pendant 2 jours).

Accalmie le troisième jour ; reprise des symptômes le cinquième jour.

Entre à l'hôpital le 19.

Du 19 au 22, température 38°5-40° ; foyers de souffles à droite, râles aux deux sommets.

Cuti-réaction négative (la mère présente une tuberculose du poumon gauche).

Aucune amélioration malgré trois transfusions.

Traitement : du 22 au 25 (4 jours) 3 comprimés de [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] chaque jour.

Résultat : le 22 (soir) température 37°.

Le 23 (soir) température 38°.

Le 24 (soir), température normale définitivement.

Il reste quelques râles sous-crépitaux à droite.

Guérison le 25.

Le 11 Juillet 1939, au cours d'une coqueluche, l'enfant présente de la submatité à la base gauche, avec râles bulleux et température à 40°.

Du 13 au 17, on donne 1 comprimé par jour, en quatre fois de [a (paraminophenylsulfamido) pyridine].

Température normale à partir du 14 ; disparition des signes pulmonaires en 4 jours.

Guérison le 18. (La coqueluche évolue par la suite normalement).

OBSERVATION III

B. G., 9 ans. — Pneumonie.

Début le 27 Juin 1939. Point de côté base droite, frissons, température 39°.

Entre à l'hôpital le 30.

Température 39°5 ; dyspnée ; matité du sommet droit ; souffle, surtout expiratoire, dans la région scapulaire droite ; quelques râles très discrets après la toux.

Léger Kernig ; cuti-réaction négative.

Radio : Foyer d'ombre homogène, sans limite précise, occupant le lobe moyen droit.

Traitement : du 30 Juillet au 5 Août, 3 fois 2 comprimés de [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] par jour.

Résultats : le 1^{er} Août, 38° ; le 3 Août, 37°.

Le 1^{er} : Souffles et râles à la toux ; skodisme sous-claviculaire droit.

Le 3 : Bouffées de râles crépitants après la toux à la base droite.

Le 7 : Disparition des signes d'auscultation ; guérison.

OBSERVATION IV

B. F., 6 ans. — Pneumonie du sommet gauche.

Début le 5 Mai 1939. Température 40° ; toux ; vomissements ; epistaxis.

Entre à l'hôpital le 8.

Cuti-réaction négative ; hemoculture stérile ; urines : albumine traces, sucre 5 0/00 ; rate percutable ; quelques râles fins à la base gauche.

Le 9 : souffre dans la région scapulo-vertébrale gauche.

Traitement : du 10 au 15, 2 comprimés de [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] par jour.

Résultat : Température normale le 12.

Le 12 : persistance du souffle ; râles de tous calibres, après la toux.

Le 15 : persistance de quelques râles.

Le 17 : Guérison.

OBSERVATION V

A. G., 12 ans. — Pneumonie du sommet droit.

Début brusque le 24 Avril 1939. Température 40°; toux ; point de côté droit ; un frisson ; deux vomissements.

Entre à l'hôpital le 26.

Température 40° ; légère prostration ; tachycardie.

Radio : Image pneumonique du sommet droit ; submatité et obscurité respiratoire au sommet droit.

Traitement : Du 26 au 29, 4 transfusions et 3 comprimés de [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] par jour.

Résultat : Le 30, température normale.

Le 6 Mai : guérison complète.

OBSERVATION VI

M. J., 12 ans. — Pneumonie.

Début le 1^{er} Novembre 1939. Frissons, toux sèche, vomissements, sueurs abondantes.

Entre à l'hôpital le 15 Novembre 1939.

Température 38°2 ; cuti-réaction positive ; submatité à la partie moyenne du poumon droit, avec râles crépitants.

Traitement : Un comprimé de [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] le 15 et le 16 (en plusieurs prises).

Résultat : Le 16, température normale.

Le 17 : Guérison.

OBSERVATION VII

M. B., 5 ans. — Pneumonie.

Début le 23 Juin 1939. Température 39°-40° ; toux ; vomissements ; diarrhée ; douleurs abdominales.

Entre à l'hôpital le 6 juillet.

Cuti-réaction négative ; léger kernig ; selles vertes fétides ; température 40° ; matité du sommet droit ; souffle tubaire ; râles bulleux moyens et fins.

Radio : Foyer d'ombre homogène parahilaire droit.

Traitement : Les 6, 7 et 8, 2 comprimés de [a (paraminophenylsulfamido) pyridine].

Résultats : Le 8 : température 37°6 ; dès le 10, amélioration des signes pulmonaires ; le 12, guérison.

OBSERVATION VIII

N. M., 7 ans. — Pneumonie du sommet droit.

Début le 22 Mai 1939 : Température 38°8-40° ; point de côté droit ; toux ; vomissements ; expectoration de mucosités ; douleurs abdominales.

Entre à l'hôpital le 27.

Température 40° ; pouls 120 ; prostration légère ; léger kernig ; cuti-réaction négative ; matité du sommet droit ; râles bronchiques du sommet droit ; foyer de râles crépitants en bouffées dans l'aisselle droite.

Traitement : Du 27 Mai au 5 Juin, 2 comprimés de [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] par jour.

Résultats : Le 29 : température 36°5.

Le 1^{er} Juin : disparition des râles de l'aisselle droite et persistance d'un léger souffle.

Le 6 Juin : Guérison.

Entre de nouveau à l'hôpital le 30 Septembre 1939, malade depuis trois jours (point de côté ; toux ; vomissements ; température 40°).

Il présente : respiration soufflante en arrière, rudesse respiratoire à la partie supérieure et à la partie moyenne du poumon droit.

Le 2 Octobre 1939, foyer de râles crépitants intenses dans l'aisselle droite, avec gros souffle et matité importante. La température persiste à 40°.

Traitement : Le 2 Octobre : 2 comprimés de [a (paraminophenylsulfamido) pyridine].

Les 3, 4, 5 : 1 comprimé de [a (paraminophenylsulfamido) pyridine].

Résultats : Le 3 Octobre : température 36°8.

Diminution progressive des signes pulmonaires.

Le 8 Octobre : Guérison.

OBSERVATION IX

P. E., 6 ans. — Pneumonie.

Début le 13 Avril 1939. Température 40° ; toux.

Entre à l'hôpital le 17.

Température 40°6 ; submatité au sommet de l'ais-

selle droite ; souffle tubaire au sommet droit ; cuti-réaction négative ; albumine 0 gr. 10 par litre.

Traitement : [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] 2 comprimés par jour les 3 premiers jours ; 1 comprimé par jour les 2 jours suivants.

Résultats : Amélioration rapide ; guérison le 20.

OBSERVATION X

R. C., 8 ans. — Pneumonie.

Début le 15 Avril 1939. Température 40° ; toux ; vomissements.

Entre à l'hôpital le 17.

à la base droite.

Température 40°8; prostration légère; rate perceptible ; submatité des deux bases ; petits râles fins à la base droite.

Séro-diagnostic TAB négatif ; hémoculture stérile ;

Radio : Foyer type pneumonique à la base droite; liquide céphalo-rachidien normal ; cuti-réaction négative.

Traitement : Les 20 et 21 : 3 comprimés de [a (paraminophenylsulfamido) pyridine].

Les 22, 23, 24 : 2 comprimés de [a (paraminophenylsulfamido) pyridine].

Résultats : Le 21 : température 37°8.

Le 22 : température 37°.

Diminution rapide des signes pulmonaires.

Guérison le 26.

CHAPITRE V

Nous reproduisons dans ce chapitre trois observations de pneumopathie aiguë de l'adulte, que nous avons recueillies nous-même en collaboration avec le Dr Charmasson.

OBSERVATION I

Monsieur B. R., 40 ans.

Début brusque le 3 Novembre 1938. Point de côté gauche; température 40°2 : dyspnée; visage vultueux; sueurs abondantes ; cœur rapide, bien frappé ; matité et souffle tubaire à la base gauche.

Nous prescrivons un traitement homéopathique : Phosphorus 30, Belladonna 6.

Le 5 : amélioration de l'état général, température 38°5.

Le 7 : température 40°5 ; prostration ; vomissements ; dyspnée importante ; râles crépitants à la base gauche ; deux foyers à droite ; souffles tubaires légers, avec couronne de râles fins au sommet et à la base ; pouls 128 ; cyanose ; toux pénible ; expectoration jus de pruneaux.

Traitement : [a (paraminophenylsulfamido) pyridine], un comprimé toutes les 4 heures pendant 3 jours, toutes les 6 heures les 3 jours suivants.

Résultats : Le 8 : température 39°2.

Le 9 : température 38°5.

Le 10 : température 37°4.

Pendant ces 3 jours, l'état général s'améliore considérablement : disparition de la dyspnée, de la cyanose, toux grasse, expectoration aisée ; persistance des signes pulmonaires à droite.

Le 15 : guérison. (Persistance des râles bulleux au sommet droit).

OBSERVATION II

Madame S. K., 28 ans.

Début le 21 Novembre 1938. Point de côté droit ; nausées ; deux vomissements ; céphalée ; chaleur sèche de tout le corps ; agitation ; anxiété ; pouls rapide, bondissant ; matité de l'aisselle droite et de la partie moyenne du poumon droit en arrière.

1^{er} traitement : (homeopathique) : Phosphorus 30, Aconit 6.

Le 22 : apparence de guérison ; température 37°5 ; bon état général ; aucun signe pulmonaire.

A notre insu, la malade se lève et fait une promenade, malgré le mauvais temps (froid humide).

Le 24 : température 40°5 ; prostration ; dyspnée ; sueurs abondantes ; toux quinteuse ; point de côté droit ; souffle tubaire de l'aisselle droite.

L'organisme paraît **sidéré**.

2^e traitement : [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] : un comprimé toutes les quatre heures, pendant 4 jours.

Résultats : Le 25 : température 38°.

Le 26 : température 37°4.

Amélioration de l'état général ; toux ; expectoration rouillée ; albuminurie (0 gr. 20 par litre) ; râles sous-crépitaux après la toux dans l'aisselle droite.

Le 27 et le 28 : disparition de la toux, de l'expectoration, de l'albuminurie ; bouffées de râles dans l'aisselle droite.

Le 29 : encore quelques râles.

Le 2 Décembre : Guérison.

OBSERVATION III

Mademoiselle P. C., 18 ans.

Début le 5 Décembre 1938. Température 40° ; frissons ; douleurs abdominales ; légère dyspnée ; pouls 110 ; visage pâle ; courbature générale ; agitation ; anxiété ; légère matité de la base droite ; apparence d'état grippal, sans localisation précises.

1^{er} traitement : (homoeopathique) : Aconit 6 et Eupatorium Perfoliatum 6, alternés.

Le 7 : température 40°2 ; prostration ; dyspnée ; matité de la base droite ; avec souffle tubaire et quelques râles fins disséminés à ce niveau ; pouls 120 ; (malade affaiblie par un surmenage récent).

2° traitement : [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] : Un comprimé toutes les 6 heures, les 3 premiers jours, toutes les 8 heures des 2 jours suivants.

Résultats : Le 8 : température 37°8.

Le 9 : température 37°.

Disparition de la prostration et de la dyspnée ; pouls 80 ; souffle tubaire de la base droite et râles sous-crépitants en bouffées, après la toux ; expectoration peu abondante.

Le 11 : bon état général ; disparition de la toux et de l'expectoration ; persistance de râles crépitants.

Le 13 : Guérison.

COMMENTAIRES

Ces observations ont été recueillies dans une période où sévissait à Marseille une épidémie moyenne de grippe. Nous avons, en collaboration avec le Dr Charmasson, examiné et traité, à la même époque, une quarantaine de malades, atteints de localisations broncho-pulmonaires, d'origine grippale, et nous n'avons utilisé que des remèdes homoeopathiques, sauf en ce qui concerne les trois cas ci-dessus rapportés.

Dans le 1^{er} cas, la multiplicité des foyers, la bilatéralité, la gravité de l'état général nous ont imposé une thérapeutique mixte.

Dans le 2^e cas, malgré le succès éclatant obtenu le 1^{er} jour, la malade ayant commis une imprudence flagrante, a failli succomber à une rechute brutale ; fort heureusement, l'utilisation de la sulfamide lui a apporté une nouvelle guérison, dans le court délai d'une semaine.

Le 3^e cas intéresse une malade très surmenée, qui abordait la lutte dans de mauvaises conditions ; l'emploi du [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] était motivé par la déficience du terrain, la précarité des défenses naturelles. C'est donc dans les trois cas, les difficultés de l'organisme à combattre une invasion microbienne brutale qui nous ont incité à détruire l'ennemi, à l'aide d'un agent microbicide puissant.

Le [a-(paraminophenylsulfamido) pyridine] nous a rendu ce grand service, de déblayer rapidement le terrain, en entravant la pullulation bactérienne. Et les résultats obtenus nous permettent de penser, que nos malades ont largement profités des deux thérapeutiques conjuguées : le sulfamide microbicide, arrêtant l'invasion ; le remède homoeopathique, exaltant les défenses de l'organisme et modifiant favorablement le terrain.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS

I

Deux dérivés sulfamidés nous paraissent présenter le maximum de garantie, quant à l'activité, la polyvalence et la faible toxicité ; ce sont : le Paraminophenylsulfamide et le [a (paraminophenylsulfamido) pyridine].

Dans des conditions déterminées de posologie, les phénomènes d'intolérance et d'intoxication peuvent être évités, ou réduits ; L'emploi des Sulfamides doit quand même rester subordonné à une surveillance étroite du malade.

II

L'expérimentation sur l'animal sain a montré que ces deux produits possèdent une toxicité minime, un pouvoir de diffusion très grand et qu'ils sont rapidement éliminés de l'organisme.

L'expérimentation sur l'animal infecté prouve que l'état réfractaire créé chez cet animal est en rapport direct avec la concentration du sulfamide dans le sang, et que cet état réfractaire disparaît dès que le produit est éliminé.

Cependant, le [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] paraît, dans certains cas, conférer à l'animal une immunité *durable*, ce qui permet de supposer, en plus de l'action bactériostatique, une action spéciale sur les appareils de défense. En particulier, le [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] exalte le pouvoir bactéricide des leucocytes.

III

Le [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] s'est montré moins toxique et plus actif que le Paraminophenylsulfamide, en particulier contre le pneumoco-

que ; le pouvoir anti-pneumococcique de ce dérivé sulfamidé apparaît comme *Spécifique*. Ce qui explique les guérisons retentissantes de malades, atteint de Septicémie ou de Méningite à pneumocoques.

IV

Le processus de guérison des pneumopathies aiguës, traitées par le [a (paraminophenylsulfamido) pyridine] obéit à une loi, la disparition des symptômes se faisant toujours dans le même ordre à savoir :

1°) Disparition des signes généraux (fièvre, prostration, etc...) ;

2°) Disparition des signes fonctionnels. (syanose, dyspnée, toux, expectoration, etc...) ;

3°) Disparition des signes physiques (souffles, râles, etc...).

V

La Posologie n'offre aucune difficulté ; les doses moyennes suffisent très souvent ; elles doivent être *régressives et fractionnées*.

Exemples : 1°) adulte : 3 grammes par jour pendant 3 jours ; 2 grammes par jour les 3 jours suivants ; 1 gramme par jour les 3 jours suivants.

2°) enfant : 1 gr. 50 par jour pendant 2 jours ; 0 gr. 75 à 1 gramme par jour les 2 jours suivants.

Chaque dose quotidienne est fragmentée en 4 à 6 doses.

VI

Les résultats consignés dans notre thèse reposent sur trois cents observations, environ, de pneumopathies aiguës. Nous pensons avoir démontré :

1°) L'heureux effet du traitement sulfamidé ;

2°) La Spécificité du [a (paraminophenylsulfamido) pyrdine] contre le pneumocoque.

Enfin, les observations groupées dans le chapitre V nous permettent de constater, que les thérapeutique allopathique et homoeopathique loin de s'opposer, se complètent admirablement, pour le plus grand bien des malades.

BIBLIOGRAPHIE

Marseille Médical - 15 Avril 1939 - Dr. Jean OLMER

Annales Médico-Chirurgicales - Mars 1938

Mr. NITTI - Chimiothérapie anti-microbienne par les Dérivés Sulfamidés.

The Lancet	N° 5987	28 Mai 1938	L. E. H. WHITBY
»	N° 5988	4 Juin 1938	V. E. LLOYD, ERSKINS et JOHNSON
»	»		G. M. EVANS et GAISFORD
»	N° 5993	9-7-38	A. FLEMING
»	N° 5996	30-7-38	I. M. CHRISTIE
»	N° 5994	16-7-38	H. H. BROWN
British Med. JI	N° 4045	16-7-38	H. H. BROWN
The Lancet	N° 5992	2-7-38	EVANS et GAISFORD
»	N° 6002	10-9-38	REID
»	N° 6004	24-9-38	ROBERTSON
»	N° 6002	10-9-38	DYKE
Tidsskrift for den Nerske Laegef.		15-10-38	HANSEN
Soc. Med. des Hôp. Bul.	N° 28	21-10-38	BENDA
The Lancet	N° 6011	12-11-38	CUNNINGHAM
The Méd. JI of Australia		5-11-38	N...
The Lancet	N° 60015	10-12-38	BARBER
The Lancet	N° 6018	31-12-38	GRANT NICOL
Rev. Méd. de Nancy, N° 4		15-2-39	CAUSSADE, NEIMANN et KRYACOPOULOS
Société de Laryngologie		20-2-39	MOULONGUET et LEMOYNE
Maroc Médical N° 201		Mars 1939	FORT, FERRY et BERGER
Quart. JI of Pharm. and Pharm.		1938	
	Vol. XI		WIEN
